



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Intervenção Gastroenterológica na Perturbação do Espectro do Autismo

Ana Lúcia Gonçalves Machado



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Intervenção Gastroenterológica na Perturbação do Espectro do Autismo

Ana Lúcia Gonçalves Machado

Orientado por:

Maria Helena Domingos de Sousa Loreto

JULHO'2020

RESUMO

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na avaliação da existência de uma relação entre a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) e alterações gastrointestinais.

Com o objetivo de avaliar qual o conhecimento atual, sobre o papel da gastroenterologia no apoio a crianças e jovens com PEA foi feita uma análise dos trabalhos publicados nos últimos anos, tentando avaliar quais os sintomas gastrointestinais mais prevalentes, qual a melhor forma de abordagem e qual a associação da resolução destes com eventual melhoria do seu estado geral. Não se pretendeu fazer avaliações hipotéticas sobre alterações dietéticas ou outras, com eventual repercussão na evolução da sua patologia de base.

Parece confirmar-se a existência de uma prevalência elevada de queixas gastrointestinais, mas os restantes resultados não são consensuais. Existem dúvidas inerentes à etiologia das mesmas: comportamental e dietética *versus* a presença de alterações específicas da microbiota ou da permeabilidade intestinal. Apesar de haver alguns resultados a favor de uma maior incidência relativa de algumas patologias, não parece existir uma patologia orgânica gastrointestinal específica da PEA ou sequer comum a todas estas crianças. Não há igualmente evidência de maior eficácia de intervenções específicas nesta população.

Devido à dificuldade de avaliação das crianças e jovens com PEA e à frequência significativa de aparentes queixas gastrointestinais, é necessário um elevado índice de suspeição e uma orientação cuidadosa para se obterem os melhores resultados possíveis.

Palavras-chave: Perturbação do Espectro do Autismo; distúrbios gastrointestinais; permeabilidade intestinal; microbiota; glúten.

ABSTRACT

In recent years, there has been a growing interest in assessing the existence of a relationship between autism spectrum disorder (ASD) and gastrointestinal disorders.

In order to assess current knowledge about the role of gastroenterology in supporting children and young people with ASD, an analysis of studies published in recent years was made, trying to assess which gastrointestinal symptoms are more prevalent, what is the best approach and what is the association with any improvement in their general condition. It was not intended to make assessments of hypothetical dietary or other changes, with possible repercussions on the evolution of their underlying ASD symptoms.

In fact, there seems to be a greater prevalence of gastrointestinal complaints, but the remaining results are not consensual. There are doubts regarding their etiology: behavioral and dietary versus the presence of specific changes in the microbiota or intestinal permeability. Despite some results in favor of a higher relative incidence of some gastrointestinal diseases in this group, the existence of a specific organic gastrointestinal disturbance associated with ASD has not been established. There is also no evidence of greater effectiveness of specific interventions in this population.

Due to the difficulty in evaluating children and young people with ASD and the significant frequency of apparent gastrointestinal complaints, it is necessary to pay close attention to the complaints and approaches needed in order to obtain the best possible results.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; gastrointestinal disorders; intestinal permeability; microbiota; gluten.

ÍNDICE

Introdução	6
Métodos	8
Principais Sintomas/Sinais GI Na PEA	9
Perturbações Da Alimentação E Ingestão	10
Obstipação	13
Diarreia	15
Dor Abdominal E Outros	16
Relação Entre Alterações Gastrointestinais E Espectro Do Autismo	18
Patologias Orgânicas Mais Frequentes	19
Alergias Alimentares	19
Doença De Refluxo Gastroesofágico (DRGE)	21
Esofagite Eosinofílica (EEo).....	22
Doença Inflamatória Intestinal (DII)	23
Doença Celíaca/Sensibilidade Ao Glúten	24
Propostas Fisiopatológicas	26
Permeabilidade E Inflamação Intestinal	26
Microbiota.....	28
Discussão	30
Conclusão	36
Agradecimentos	38
Bibliografia.....	39
Anexo 1	46

INTRODUÇÃO

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) representa um vasto conjunto de perturbações do neurodesenvolvimento caracterizadas por algum grau de compromisso do comportamento social e comunicação e um leque restrito de interesses e atividades que são, simultaneamente, únicas de cada indivíduo e realizadas de forma repetitiva. A origem da PEA é multigénica e multifatorial, existindo uma interação entre os diferentes genes presentes e entre estes e o meio ambiente. Esta perturbação tem início na infância e tende a persistir na adolescência e vida adulta, embora se possa modificar com a idade. O diagnóstico e a intervenção dirigida o mais precocemente possível melhoram o prognóstico[1].

Várias comorbilidades têm sido associadas à PEA, sendo as alterações gastrointestinais (GI) um grupo que tem despertado grande interesse nos últimos anos, havendo vários estudos que sugerem um aumento da prevalência destas neste grupo de crianças, pondo as hipóteses de haver associação com sintomas característicos da PEA, a sua etiologia ou ainda como fazendo parte de uma possível abordagem terapêutica. Uma dificuldade importante no reconhecimento e caracterização das disfunções gastrointestinais nestes doentes, prende-se com as dificuldades de comunicação que muitos apresentam. Efetivamente problemas comuns, como refluxo gastroesofágico (RGE) ou obstipação, podem ter uma apresentação atípica com comportamentos estereotipados, agressivos ou auto-lesivos. Consequentemente, problemas gastrointestinais facilmente identificáveis em crianças sem estas perturbações podem estar a ser subdiagnosticados em crianças com PEA [2].

A prevalência dos vários distúrbios gastrointestinais não é completamente compreendida, sendo que varia entre 9% e 70%, de acordo com os vários estudos realizados nas duas últimas décadas[2]. Apesar da grande variabilidade de resultados, em geral é considerado que existe uma elevada prevalência de sintomas e alterações GI associadas à PEA. Têm sido propostas diversas causas possíveis como responsáveis pelas alterações encontradas.

Infelizmente, a maioria dos estudos realizados têm, pelo menos uma, limitação metodológica e utilizam métodos distintos entre si, o que torna difícil chegar a conclusões consensuais e a comparação de resultados. Para além disso, sobretudo nas formas mais graves, a par de comportamentos estereotipados e interesses restritos, há

um défice acentuado nos padrões de interação social e uma perturbação grave da linguagem, o que por si só dificulta a colheita de dados.

Pretende-se com este trabalho, fazer uma avaliação dos trabalhos existentes, com o objetivo de perceber qual a melhor abordagem a seguir no caso das crianças com PEA que apresentam queixas e agravamento das perturbações comportamentais que pareçam estar relacionadas com alterações gastrointestinais.

MÉTODOS

Foram pesquisadas as bases de dados PubMed e Cochrane, em novembro de 2019, utilizando as palavras chave “gastrointestinal disorders”, “autism”, “microbiota” e “gluten”, sendo os resultados comparados e eliminadas as duplicações. Foram, também, consultadas referências de artigos relevantes e revisões prévias para possíveis referências. Os resultados foram, ainda, limitados a estudos referentes a humanos, publicações efetuadas entre 2000 e 2019 e à faixa etária dos 0-18 anos.

Estes foram depois selecionados de acordo com o título e *abstract*, sendo selecionados apenas os que estavam diretamente relacionados com o diagnóstico, incidência e/ou prevalência de sintomas e/ou patologias gastrointestinais, alterações da microbiota e influência do glúten ou dietas sem glúten nestes sintomas e/ou patologias, em crianças com Perturbação do Espectro do Autismo.

Posteriormente, após uma leitura integral do artigo, foram excluídos os estudos com amostras inferiores a 30 indivíduos, exceto na parte referente às dietas sem glúten e sem caseína, e aqueles que não se adequaram às questões colocadas.

PRINCIPAIS SINTOMAS/SINAIS GI NA PEA

São vários os sintomas e sinais indicadores de patologia GI que encontramos nestes doentes, sendo que crianças com PEA parecem ter um risco 3 vezes superior de alterações GI em geral, do que crianças sem PEA [3]. Contudo, os resultados não são consensuais. Num estudo [4] efetuado com 121 crianças com PEA e 242 controlos, que foram avaliadas desde o nascimento até à idade adulta, e onde foram obtidos dados relativos a obstipação, diarreia, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico/vómitos, desconforto/irritabilidade e dificuldades/seletividade alimentares, apenas foi encontrado, no grupo de crianças com PEA, um aumento significativo da prevalência de obstipação e seletividade alimentar. Os autores deste artigo colocam a hipótese destes problemas gastrointestinais serem resultado, não de patologia GI orgânica primária, mas sim das características comportamentais, como tendências ritualísticas, necessidade de rotina e insistência na uniformidade, deste grupo de crianças.

Alguns estudos apontam para que, mesmo ao comparar crianças com PEA e crianças com outras perturbações de desenvolvimento, parece haver um maior predomínio de patologia gastrointestinal no grupo com PEA. Estas crianças também consultavam mais frequentemente o gastroenterologista do que os grupos de controlo (18% *versus* 2% do grupo de normal desenvolvimento *versus* 6% do grupo com atraso de desenvolvimento)[5].

Valicenti-McDermott [5] realizou um estudo que incluiu um total de 150 crianças divididas em 3 grupos equivalentes em termos de sexo, idade (média entre 7,5 e 7,9 anos) e etnia: crianças com PEA, com atraso de desenvolvimento e com desenvolvimento normal. Comparou a prevalência de sintomas GI e encontrou uma prevalência de 70% no grupo PEA; 28% no grupo de normal desenvolvimento ($p<0,001$); 42% no grupo com outros atrasos do desenvolvimento ($p=0,03$). A probabilidade aumentada de sintomas gastrointestinais persistiu após o ajuste para possíveis fatores, como idade, sexo, grupo étnico, educação materna, uso de fármacos, “treino de bacio” e seletividade alimentar.

Também Bresnahan e colegas[6], num estudo que incluiu 195 crianças com PEA, 4636 com atraso no desenvolvimento (AD), 40295 com normal desenvolvimento (ND), do grupo de estudo *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), seguidas até aos 36 meses, concluiu que os sintomas gastrointestinais são mais comuns e mais

frequentemente persistentes durante os primeiros 3 anos de vida em crianças com PEA do que em crianças com ND ou AD. Entre os 6 e os 18 meses, as que tinham PEA tinham uma probabilidade de 60,5% de ser reportado pelo menos 1 sintoma gastrointestinal *versus* 52,4% nas crianças com normal desenvolvimento ($p=0,02$), 54,4% nas do grupo de atraso no desenvolvimento ($p=0,09$), uma diferença não significativa; e no grupo dos 18 aos 36 meses 37,9% no grupo com PEA vs 23,2% ND vs 26,5% AD, $p\text{-values}<0,001$.

Um outro estudo, por V. Chaidez [7], baseado em inquéritos respondidos pelos pais, que compara os problemas intestinais entre 960 crianças do *Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment* (CHARGE), com idades entre os 2 e os 5 anos, com PEA, atraso de desenvolvimento e normal desenvolvimento, concluiu que as crianças com PEA (ORa: 7,92; 95% IC 4,89–12,85) e atraso de desenvolvimento (ORa: 4,55; 95% IC 2,51–8,24) tinham maior probabilidade de ter pelo menos um sintoma GI frequente, quando comparado com as crianças com normal desenvolvimento. De acordo com as respostas dos pais, crianças com AD tinham maior número de diagnósticos de distúrbios gastrointestinais (22,9%, comparado com apenas 7,5% nas crianças com PEA e 1,9% nas de ND, $p<0,0001$), apesar de ser no grupo de crianças com PEA que havia o maior número de referências a sintomas GI, em geral.

Apesar de algumas disparidades entre estudos no que toca, sobretudo, a crianças com atraso de desenvolvimento, tal pode ser devido à diferença de idades das crianças entre os estudos, disparidades nas definições dos sintomas, ao período de avaliação destes (que neste último estudo foi limitado ao momento do estudo e aos 3 meses anteriores) e ainda a diferenças nos critérios de seleção dos indivíduos, sobretudo no grupo de crianças com atraso do desenvolvimento.

Perturbações da Alimentação e Ingestão

Uma meta-análise de 2013 [8], que envolveu um conjunto de 17 estudos, representando mais de 800 crianças com PEA, indica que estas têm 5 vezes mais probabilidade de ter dificuldades alimentares do que os controlos. Estes estudos parecem indicar que a seletividade alimentar, caracterizada por uma preferência por certos alimentos e texturas ou apresentação destes, parece ser o problema mais comum. Demonstram preferência

predominantemente por *snacks*, alimentos processados e viés contra fruta, vegetais e proteínas.

Estes resultados, foram igualmente corroborados por um outro estudo [9], não incluído na meta-análise referida anteriormente, no qual foram avaliadas um total de 588 crianças e adolescentes com PEA, com idades compreendidas entre os 1 e os 18 anos, no qual se demonstrou que 46% destes eram extremamente seletivos. Quarenta por cento tinham preferência por alimentos ricos em hidratos de carbono e doces, 33% preferiam alimentos com uma textura específica, 18% apresentavam pica e 16% preferiam alimentos salgados. Neste não foi efetuada avaliação dos parâmetros antropométricos ou nutricionais das crianças.

Também no estudo por Valicenti-McDermott e colegas [5], a seletividade alimentar, que os autores definiram como “consumo de uma variedade limitada de alimentos e rejeição da maioria dos novos alimentos, num padrão não intermitente nem transitório, presente durante pelo menos 6 meses”, foi relatada em 60% das crianças com autismo, uma frequência muito superior à observada em qualquer um dos grupos controlo. Considerou-se a seletividade, não como um sintoma em si, mas como possível fator influenciador de sintomas gastrointestinais, tendo sido associada a sintomas GI apenas em crianças com PEA (ORa: 6,4; 95% IC 1,3-30,3).

No estudo de V. Chaidez [7], apenas 628 pais responderam ao item de seletividade alimentar (definida pelos autores como “*food dislikes*”). Das respostas obtidas, seletividade alimentar foi indicada como estando presente em 63,5% das crianças com PEA, 34% das crianças com normal desenvolvimento e 34,6% das crianças com outro atraso do desenvolvimento. No entanto, os pais foram também questionados acerca de restrições alimentares, sendo que estas estavam presentes em apenas 37,4% das crianças do grupo com PEA e 10,4% e 21,6% das crianças dos grupos de normal desenvolvimento e atraso do desenvolvimento, respetivamente, com *p values* < 0,0001. Muitos pais acabam mesmo por referir como principal causa da restrição, a seletividade alimentar. No entanto, estes valores parecem demonstrar que seletividade nem sempre condiciona restrição.

Fulceri e colegas [10], avaliaram um total de 230 crianças em idade pré-escolar, comparando a prevalência de sintomas GI em 115 crianças com PEA, recrutados na Unidade de PEA da Fundação IRCCS Stella Maris (Itália), um hospital universitário,

terciário, e 115 crianças com normal desenvolvimento. Os dados foram recolhidos utilizando o questionário aplicado aos pais - *Child Behavior Checklist* (CBCL 1½-5). Os resultados indicam uma maior percentagem de crianças com PEA com sintomas GI do que crianças com normal desenvolvimento e sintomas GI (37,4% vs 14,8%), tal como noutros trabalhos. Referido como inovador, foi a inclusão no questionário de uma condição mencionada pelos autores como “*not eat*”, baseada no item 24 do questionário aplicado (“*doesn’t eat well (describe)*”), algo que, segundo eles, não terá sido abordada nos restantes estudos, uma vez que pode ser encarado como um distúrbio do comportamento alimentar e não um sintoma/distúrbio GI. Esta questão foi respondida positivamente para 27% das crianças com PEA e apenas para 10,4% das restantes crianças da amostra. Os autores referem que incluíram “*not eat*” para tentar perceber se este tipo de comportamento poderia ser uma consequência de outros sintomas GI, como obstipação e dor abdominal, e não apenas da seletividade. Infelizmente, no trabalho apresentado não aparecem, nem uma análise das respostas concretas dos pais, para se perceber se essa recusa se referia a um alimento, um grupo determinado de alimentos (ácidos, com gordura,...), ou um agravamento progressivo da sua recusa alimentar; nem relacionamento com outros sintomas mais específicos (como a obstipação), para que possam ser retiradas conclusões.

Apesar de sabermos que estas crianças podem ter comportamentos de aversão em relação à comida, que vão além da seletividade, chegando ao ponto de cuspir a comida, esfregando a língua para retirar quaisquer restos de alimentos, não tendo acesso às informações específicas fornecidas pelos pais neste item, é difícil avaliar as diferenças entre o que podem ter considerado seletividade e recusa alimentar por outras causas.

Contudo, nem todos os estudos indicam haver uma maior prevalência de seletividade alimentar em crianças com PEA, comparativamente com crianças sem esta perturbação. Gorrindo e colegas realizaram um estudo [11], que incluiu 121 crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos, divididas em 3 grupos: 40 com PEA e perturbações GI; 45 com PEA apenas; 36 com perturbações GI apenas e que teve como instrumentos de avaliação o *Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms - Rome III Version*, preenchido pelos pais e avaliação clínica por gastroenterologistas pediátricos dos indivíduos que apresentavam sintomas GI. Não encontraram diferenças significativas nos hábitos alimentares das crianças dos 3 grupos.

Embora neste não seja considerada seletividade alimentar *per se* os autores estabelecem “hábitos alimentares” como representando este sintoma.

Embora a seletividade/dificuldade alimentar não pareça ter efeito nos parâmetros antropométricos e curvas de crescimento destas crianças, é reportada uma tendência para uma menor ingestão de cálcio e proteínas neste grupo, bem como outros défices nutricionais que podem representar um maior risco de complicações nutricionais e médicas a longo prazo [8,12]. É preciso, pois, ter em atenção que os distúrbios alimentares em crianças com PEA não devem ser considerados apenas como consequência de alterações comportamentais e, por isso, é importante realizar uma avaliação clínica exaustiva, com eventual realização de exames complementares [8].

Obstipação

Obstipação, obstipação funcional ou obstipação crónica, conforme as definições dos diferentes estudos, foi o sintoma mais frequentemente estudado e relatado, com prevalências que variaram entre cerca de 15% e 85%. Foi o problema gastrointestinal mais frequentemente encontrado nas crianças com PEA, em cinco dos estudos recentes avaliados. (Anexo 1)

No estudo de Valicenti-Mcdermott [5], referido acima, a obstipação crónica, definida como “defecação infrequente ou dolorosa, <2 vezes por semana, durante > 2 meses, fezes granulosas ou duras (critérios de Roma III)”, surgiu em 44% das crianças com PEA, valor significativamente superior aos 16% encontrados nas crianças com desenvolvimento normal ($p=0,023$). Embora com valor superior aos 38% encontrados nas crianças com outras perturbações de desenvolvimento, esta diferença não foi significativa. Apontou como possíveis causas para a elevada prevalência de obstipação (e de sintomas GI em geral), em comparação com outros estudos, a sensibilidade dos métodos utilizados e o facto de ser estimada prevalência em tempo de vida vivido (“*lifetime prevalence*”).

Também no estudo de Chaidez [7] a obstipação, presente em 15,5% das crianças com PEA, foi o sintoma mais frequente. Uma prevalência significativamente aumentada quando comparada com os 3,5% do grupo de normal desenvolvimento ($p<0.0001$), mas semelhante aos 15,8% das crianças com atraso de desenvolvimento.

Bresnahan et al [6], reporta obstipação como um sintoma cerca de 3 vezes mais frequente em crianças com PEA, estando presente em aproximadamente 20% das crianças com PEA, em ambos os grupos etários considerados. Coloca a hipótese da obstipação (e diarreia) serem os sintomas mais frequentemente reportados, por serem os mais facilmente reconhecíveis pelos cuidadores, estando pouco dependentes da capacidade comunicativa das crianças. Apontam, também, algumas limitações, que podem influenciar os resultados obtidos, uma vez que não havia nos questionários efetuados definições para os sintomas, podendo estes também variar em frequência e duração.

No estudo por Gorrindo e colegas [11], obstipação funcional foi o sintoma mais frequentemente reportado, em 44,7% dos 40 indivíduos com PEA e sintomas GI, mas também o mais diagnosticado, com 85% de diagnósticos no mesmo grupo, não sendo afetado pelo Índice de Massa Corporal (IMC) ou potenciais efeitos secundários de fármacos.

Wang e colegas [9], num estudo retrospectivo que compara a prevalência relativa de sintomas gastrointestinais em tempo de vida vivido, em 589 crianças com PEA e 163 irmãos não afetados, com uma média de idades de 8,3 e 8,9 anos, respetivamente, de famílias registadas no *Autism Genetic Resource Exchange* (AGRE), referem também um maior número de *reports* parentais de obstipação em crianças com PEA, em relação aos controlos, com uma prevalência de 20%, comparado com 4% em irmãos não afetados.

Da maioria dos trabalhos avaliados, verificou-se que naqueles em que os dados foram recolhidos com base em inquéritos preenchidos pelos pais, os valores de obstipação andam à volta de 20% - 40%, sendo este sintoma tendencialmente mais frequente em crianças com PEA, comparativamente com crianças com outros atrasos de desenvolvimento e sobretudo crianças com normal desenvolvimento. Os valores a rondar os 20% surgem sobretudo em estudos com uma menor duração enquanto que os valores que rondam os 40% são geralmente obtidos em estudos que avaliam a prevalência durante um maior intervalo de tempo ou mesmo em tempo de vida vivido. Quando se baseiam em diagnósticos feitos por gastroenterologistas pediátricos, os valores sobem para os 85% [11]. Os pais parecem ser sensíveis à presença de sintomas GI, mas não propriamente à sua natureza, uma vez que nas crianças com PEA foi

reportada uma variedade de sintomas gastrointestinais, mas pela avaliação médica, a maioria das crianças recebeu um diagnóstico de obstipação funcional. Os autores sugerem assim que, em crianças com PEA, as manifestações da obstipação funcional podem ser variáveis e a experiência de um gastroenterologista é necessária para determinar a natureza do distúrbio gastrointestinal.

Muitas crianças com PEA apresentam, também, problemas comportamentais que podem precipitar ou desempenhar um papel no desenvolvimento da obstipação, incluindo os relacionados com “treino de bacio” e as rotinas de defecação. Alterações sensoriais e problemas motores, que alterem a motilidade gastrointestinal e fisiologia da defecação e seletividade alimentar, são também sugeridos como possíveis fatores causais [3,4].

Diarreia

Os resultados de uma meta-análise de 2014 [3], que envolveu um total de 15 estudos, publicados entre 2000 e 2010, correspondendo a um total de 2215 crianças com PEA, apontam diarreia como o sintoma mais frequentemente identificado (OR: 3,63; 95% IC 1,82–7,23), tendo uma probabilidade mais do que 3 vezes superior de estar presente em crianças com PEA, do que em crianças sem esta perturbação. Contudo, da pesquisa realizada, diarreia (com definições que vão desde diarreia simples, persistente, crónica, frequente e história de diarreia, relacionada ou não com outros sintomas/patologia, síndrome de intestino irritável) surge apenas como o segundo sintoma mais frequentemente reportado. Entre os diferentes trabalhos analisados, as prevalências deste sintoma em crianças com PEA são tão díspares que chegam a variar entre os 2,6% e os 75,6%. Nos vários estudos referidos, a prevalência ronda habitualmente os 11% e os 19% em crianças com PEA, comparando com valores de 0,9% a 4,5% em crianças com normal desenvolvimento e 2% a 6% em crianças com atraso do desenvolvimento, mesmo com definições ligeiramente diferentes do sintoma (Anexo 1).

Parece poder haver alguma influência da idade na prevalência deste sintoma, uma vez que Bresnahan [6] constata que entre os 6 e os 18 meses, não foram encontradas diferenças significativas entre *reports* maternos de diarreia em crianças com ou sem PEA. Entre os 18 e os 36 meses, porém, diarreia estava presente em 11,3% das crianças com PEA, comparando com apenas 4,5% e 5,5% nas de normal e com outros atrasos desenvolvimento, respetivamente.

Torna-se difícil perceber se esta é uma tendência nos outros estudos, uma vez que este é o único em que as crianças estão divididas em diferentes faixas etárias. É igualmente difícil fazer comparações adicionais entre estudos, uma vez que apesar de haver algumas disparidades de idades médias entre as crianças de cada amostra, há também disparidade de métodos, sobretudo no que toca ao período durante o qual as crianças foram avaliadas.

No estudo de Fulceri [10], diarreia tem uma prevalência de apenas 2,6% ou 12,2% em crianças com PEA versus 0,9% ou 5,2% no grupo sem PEA. Esta variação de valores deve-se ao facto de poderem ter sido apenas considerados os sintomas classificados como “frequentemente verdade” (correspondentes às probabilidades 2,6% e 0,9% atrás referidas) ou terem sido considerados estes em conjunto com os sintomas apontados como “um pouco ou às vezes verdade” (correspondentes às probabilidades 12,2% e 5,2%). Assim, se considerarmos apenas os valores referentes a todos os *reports* positivos de diarreia as prevalências de diarreia em crianças com e sem PEA neste estudo, são semelhantes às descritas nos estudos anteriores. As justificações dadas pelos próprios autores para a diferença de valores entre este e outros trabalhos, passam pelos critérios de definição de diarreia por eles adotados, pelo período dos registos ou mesmo a idade dos indivíduos selecionados.

O trabalho [13] que refere uma maior prevalência (75,6%) deste sintoma, avaliou apenas 58 crianças com PEA e 22 controlos e tinha como principal objetivo comparar a composição bacteriana de amostras fecais de crianças PEA e controlos. Como tal, apresenta apenas valores de prevalência de alguns sintomas, sem mencionar como estes foram apurados e sem reportar a prevalência de cada um nos respetivos controlos. Assim, este valor de prevalência deve ser analisado com as devidas limitações que lhe são inerentes.

Dor abdominal e outros

Outros sintomas reportados, embora em menor percentagem e com resultados menos consensuais, incluem dor/desconforto abdominal, distensão abdominal/aerocolia, vómitos, disfagia, dor à defecação, entre outros.

A dor/desconforto abdominal, por vezes também associado a distensão abdominal e aerocolia, é um dos mais frequentemente abordados e de acordo com a meta-análise de

2014 [3], crianças com PEA têm um risco mais de 2 vezes superior (OR: 2,45; 95% IC 1,19–5,07) de apresentar este sintoma do que crianças sem PEA.

Os valores de prevalência deste sintoma variam entre estudos. Chaidez [7] refere que dor abdominal está presente em 5,1% das crianças PEA *versus* 1,6% ND *versus* 3,9% AD, da sua amostra. Gondalia [14] refere prevalências semelhantes, com 7% no grupo PEA *versus* 2% nas crianças sem PEA. No trabalho de Fulceri [10], quando considerados em conjunto os sintomas que ocorriam “frequentemente” e “às vezes”, dor abdominal (“*painful bowel movements*”) estava presente em 14,8% das crianças com PEA e apenas 3,5% das crianças com ND ($p=0,005$) e epigastria (“*stomachaches*”) em 5,2% do grupo PEA *versus* 2,6% do grupo de controlo, contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em estudos como o de Parracho [13], mencionado acima, e Alessandria [15], com 151 crianças e adolescentes, com idade média de $10,4\pm 6,6$ anos, dor abdominal aparece com frequências de 46,6% e 83%, respetivamente. Estes estudos não apresentam dados que permitam fazer uma avaliação mais rigorosa destes valores. Além disso, o estudo de Alessandria é baseado num grupo selecionado de indivíduos com PEA e queixas gastrointestinais, levando a um enviesamento dos resultados.

A presença de dor abdominal pode ser difícil de avaliar, devido às dificuldades de comunicação e possível hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais de crianças com PEA, ou mesmo inerentes à própria idade. Algumas destas crianças podem expressar desconforto apenas com alterações no comportamento, restrição alimentar ou simplesmente apontando para o abdómen. A dor ou presunção desta pelo cuidador pode, também, surgir quando há distensão abdominal/aerocolia. Não há, nos diferentes estudos, informação sobre como é exatamente aferida a dor nas crianças avaliadas. Além disso, é provável que outros sintomas GI abordados, como a diarreia e obstipação, possam originar dor, que poderá não ter sido valorizada por estar associada a outro sintoma mais facilmente reconhecido pelos cuidadores. Para esclarecer melhor esta possibilidade seria necessário cruzar dados de dor abdominal e obstipação, diarreia e/ou alergias alimentares, mas nenhum estudo realiza ou fornece dados suficientes para fazer esta análise.

Os restantes sintomas abordados não apresentaram frequências significativas ou têm resultados muito díspares entre estudos e podem ser consultados na tabela em anexo (Anexo 1).

RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS E ESPETRO DO AUTISMO

A gravidade dos sintomas neurocomportamentais parece aumentar a probabilidade destas crianças terem alterações gastrointestinais e vice-versa [7,9–11,16].

Um estudo [10] dividiu as crianças com PEA em dois grupos – crianças com PEA e sintomas GI e crianças com PEA sem sintomas GI, com vista a tentar perceber se há uma associação entre sintomas GI, nomeadamente obstipação e “*not eat*”, e os diferentes graus de autismo. A comparação entre os dois grupos não revelou diferenças significativas, exceto no que respeita à obstipação. Crianças com obstipação frequente, tinham significativamente mais “comportamentos autistas” do que crianças com PEA sem obstipação.

Gorrindo [11] refere no seu estudo que, a probabilidade de crianças com PEA apresentarem obstipação funcional foi associada de forma significativa a menor idade (OR: 0,81; 95% IC 0,69 – 0,94; $p = 0.01$), aumento da perturbação de comportamento social (“*social impairment*”) (OR: 1,05 ; 95% IC 1,01 – 1,09; $p=0.02$) e falta de linguagem expressiva (“*non-verbal*”) (OR: 11,98 ; 95% IC 2,54 – 56,57; $p=0.002$). Crianças com PEA e distúrbios GI tinham um maior défice social do que as crianças do grupo PEA sem distúrbios GI e crianças sem PEA com distúrbios GI.

No trabalho de Wang *et al* [9], dos 589 indivíduos com PEA na amostra analisada, 409 (69%) tinham “autismo total”, 92 (16%) eram “quase autistas” e 88 (15%) estavam no subgrupo “do espectro”. Entre os subgrupos de gravidade do autismo, a frequência de problemas gastrointestinais no grupo “autismo total” foi de 47%, 38% no grupo “Quase Autismo” e 25% no grupo “do espectro”, valores significativamente superiores aos dos controlos (12%). Portanto, formas mais graves de autismo parecem estar associadas a maior probabilidade de ocorrência de sintomas GI (OR: 2,63; 95% IC 1,56 – 4,45).

No trabalho de Chaidez [7], que avaliou também a prevalência de sintomas gastrointestinais, dentro do grupo de crianças com PEA, comparando crianças com formas mais ligeiras *versus* mais graves da doença, os perfis eram semelhantes, exceto

para a diarreia, que foi mais prevalente no grupo com formas mais graves de autismo (16,1% vs 6,4%; $p=0,002$).

Um outro estudo [16], que comparou 58 crianças com PEA e 39 crianças sem PEA, com idades semelhantes e aferiu sintomas gastrointestinais utilizando uma versão modificada do *GI Severity Index* e graus de autismo, com recurso a *Autism Treatment Evaluation Checklist* (ATEC), concluiu que havia uma correlação positiva significativa entre sintomas GI e sintomas de PEA ($r=0,60$; $p<0,001$).

PATOLOGIAS ORGÂNICAS MAIS FREQUENTES

Dada a dificuldade em suspeitar de patologia orgânica apenas baseada na sintomatologia apresentada, têm sido realizados também alguns trabalhos com vista a avaliar a incidência de algumas patologias gastrointestinais específicas, neste grupo de crianças e adolescentes. Estes trabalhos têm incidido sobretudo sobre esofagite eosinofílica (EEo) e Doença Inflamatória Intestinal (DII), embora sejam referidas outras patologias como Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e alergias/intolerâncias alimentares, sensibilidade ao glúten/doença celíaca.

Alergias Alimentares

Vários trabalhos procuraram perceber se as alergias alimentares eram mais prevalentes em crianças com PEA [5–7,14]. No entanto, poucos são os estudos que avaliam a prevalência, sendo que a maioria procura estudar a sua associação com sintomas *core* do autismo e não tanto com os sintomas gastrointestinais destas crianças. Os resultados, além de escassos são também inconsistentes e inconclusivos.

Numa amostra representativa de crianças dos EUA [17], de dados recolhidos do *National Health Interview Survey*, entre 1997 e 2016, foi encontrada uma associação significativa e positiva de condições alérgicas comuns, em particular alergia alimentar, com PEA. De um total de 199 520 crianças, das quais 1868 tinham PEA, 11,25% tinham alergia(s) alimentar(es), comparando com apenas 4,25% das crianças sem PEA, $p<0,001$. Após ajuste para idade, sexo, raça/etnia, nível de escolaridade e região geográfica, a associação mantinha-se significativa (OR: 2,72; IC 95%, 2,26 – 3,28; $p<0,001$). Por ser um estudo baseado em dados retrospectivos, fornecidos pela população e não verificados, tanto no que toca às condições alérgicas, como à PEA, as informações podem estar incorretas, incompletas e sujeitas a vários tipos de viés e não pode ser

estabelecida uma relação temporal entre sintomas de PEA e alérgicos, nem pode ser inferida causalidade.

Apenas num estudo [5], dos referidos anteriormente e que incluíram alergias alimentares na sua avaliação, não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de alergias alimentares entre os 2 grupos (PEA e não-PEA). Sem demonstrar igualmente evidência de associação destas com sintomas GI.

Os restantes [6,7,14], demonstraram que as alergias alimentares eram significativamente mais frequentes no grupo PEA. No entanto, sendo a maioria dos estudos baseada em questionários aplicados aos pais, não está claro até que ponto os *reports* dos pais refletem verdadeiras alergias alimentares. No estudo de Bresnahan [6], alergias e intolerâncias alimentares surgem associadas. Num outro trabalho [14], incluído na meta-análise de McElhanon, 43% das crianças PEA e apenas 8% das crianças sem PEA tinham alergias alimentares. Também neste, alergias e intolerâncias parecem ser consideradas em conjunto. No estudo de Chaidez e colegas [7], referido anteriormente, crianças com PEA tinham uma prevalência significativamente superior de alergias alimentares, quando comparadas com crianças com normal e atraso no desenvolvimento (23% PEA *versus* 11,1% ND *versus* 13,5% AD; $p < 0,001$), mas também de intolerâncias (31% no grupo com PEA *versus* 4,5% no ND e 11,1% no grupo com AD; $p < 0,0001$).

Infelizmente, a maioria dos resultados apresentados no que diz respeito a alergia alimentar, baseiam-se em questionários respondidos pelos pais e não em resultados laboratoriais, como o *Radio Allergo Sorbent Test* (RAST), para detetar IgE específicas, ou os “*prick test*”. No caso das alergias não IgE mediadas, também não há referência nem à utilização de “*patch test*” nem à realização de “provas de provocação”, para testar os resultados suspeitos. No único estudo encontrado, efetuado por imunoalergologistas, em que comparam crianças com PEA e crianças sem PEA relativamente a alergias alimentares, chegaram à conclusão de que não existem diferenças significativas na prevalência de alergias alimentares entre os dois grupos, mas não fornecem dados concretos [18].

Não havendo definições padronizadas de reações adversas a alimentos e não sendo dada informação correta e completa aos cuidadores, torna-se difícil, tal como mencionado acima, perceber se os *reports* dos pais são referentes exclusivamente a alergias

alimentares, intolerâncias ou simplesmente preferências alimentares da criança ou mesmo dos cuidadores [2,7].

Seletividade alimentar parece ser a principal razão para as restrições alimentares em crianças com PEA. No entanto, considerando as prevalências de alergias e/ou intolerâncias alimentares reportadas em alguns dos estudos, seria expectável que um maior número de cuidadores indicasse como causa de restrição alimentar essas mesmas alergias ou intolerâncias[7].

É importante, porém, ter em consideração que a seletividade poderá advir de aversão alimentar causada por um evento nocivo anterior, de natureza alérgica ou outra, que ocorreu após a ingestão de um alimento específico, podendo depois ser até alargada para uma mais ampla categoria alimentar, por exemplo de alimentos com a mesma textura, cor ou forma.

Assim, para pacientes com PEA, deve ser obtida uma história detalhada para identificar possíveis associações entre exposição a alérgenos e sintomas gastrointestinais e/ou comportamentais [2] e confirmação de eventuais alergias/intolerâncias alimentares.

Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

Apenas alguns estudos avaliaram a prevalência de DRGE e só um reportou refluxo gastroesofágico como a segunda disfunção GI mais prevalente, estando presente em 20% das crianças com PEA e perturbações gastrointestinais [11]. É importante lembrar que, neste estudo, as crianças foram todas observadas por um gastroenterologista e que algumas foram sujeitas a exames complementares de diagnóstico e que o mesmo não terá acontecido nos restantes estudos.

Num outro estudo [15] que tinha como principal objetivo estudar uma possível relação entre o glúten e a PEA em 151 crianças com PEA, é reportada uma incidência de 30% de “DRGE/disfagia”. Devido ao principal objetivo do estudo, os dados são limitados e a população selecionada, incluindo apenas crianças com PEA e sintomas GI.

Em nenhum dos outros estudos [4,5,9], foram encontradas diferenças significativas na prevalência de RGE entre controlos e crianças com PEA. De lembrar que a maioria foi feita com base em questionários realizados aos pais

Tal como em crianças sem PEA, a expressão da DRGE pode variar amplamente de indivíduo para indivíduo. Mesmo nas crianças mais velhas e adolescentes, com esta patologia, pode ser difícil conseguir uma história com queixas consideradas como típicas de DRGE. Um teste com inibidores da bomba de prótons poderá ser considerado antes de qualquer estudo invasivo, contudo, é importante reconhecer que a análise do efeito da prova terapêutica é subjetiva, dependendo da avaliação feita pelas próprias crianças e/ou cuidadores, com todas as dificuldades acrescidas inerentes a este grupo de indivíduos.

Esofagite Eosinofílica (EEo)

Em 2011, foi publicado o primeiro *case report* de uma criança com PEA e Esofagite Eosinofílica [19].

Como várias crianças com PEA apresentam seletividade e dificuldades alimentares, manifestações comuns da EEo, Theresa A. Heifert e os seus colaboradores, num estudo retrospectivo case-cohort [20], usando dados do *Military Health System*, procuraram aferir a prevalência de EEo em crianças com PEA e explorar uma possível relação entre estas duas patologias. O estudo incluiu 45286 crianças com PEA e 226430 controlos. Os registos de casos e controlos foram revistos para distúrbios alimentares com base nos códigos da ICD-9-CM. A EEo foi definida pelo código de diagnóstico ICD-9-CM para EEo e uma esofagogastroduodenoscopia anterior, definida igualmente por um código de procedimento ou pelo código de terminologia processual da altura. Os fatores de risco avaliados incluíam também asma, rinite alérgica e eczema, mas a existência de um diagnóstico de distúrbio alimentar, em crianças com e sem PEA, foi o fator mais fortemente associada a EEo.

O estudo conclui que crianças com PEA têm maior probabilidade de serem diagnosticadas com distúrbios alimentares (5,7% de diagnósticos de distúrbios alimentares no grupo PEA vs 0,6% no grupo de controlo; $p < 0,001$) e EEo – 0,4% no grupo PEA, em comparação com 0,14% de diagnósticos no grupo de controlo ($p < 0,001$). No entanto, entre crianças com distúrbios alimentares, não há diferença significativa na probabilidade de EEo (OR: 0,85; 95% IC 0,39–1,88), isto é, crianças com PEA e distúrbios alimentares têm a mesma probabilidade de serem diagnosticadas com EEo que os controlos com distúrbios alimentares. Isto leva a que haja dificuldade

em estimar diferenças de prevalência e uma possível relação causa-efeito. Outra limitação deste estudo prende-se com o facto de ser um estudo retrospectivo, o que pode dar azo a viés de informação.

Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Um estudo de 2015 [21], que tinha como objetivo medir a prevalência de Doença Inflamatória Intestinal entre pacientes com PEA, recolheu informações de 4 bases de dados diferentes. Uma das populações obtidas apenas incluiu indivíduos entre os 4 e 18 anos com critérios de diagnóstico de PEA, sendo que nesta população não foram incluídos controlos. Nas restantes 3 populações foram incluídos pacientes com e sem PEA, no entanto, os diagnósticos de PEA não foram revistos por um especialista, tendo sido definido como critério de inclusão pacientes com registo de pelo menos dois diagnósticos, em pelo menos duas datas diferentes. Os grupos de controlo eram constituídos por indivíduos que não tinham nenhuma codificação no ICD9-CM para PEA. Na primeira população, os diagnósticos de DII foram verificados por fazerem parte de uma coleção de dados prospetivos. Para as restantes populações estudadas, era necessário apenas uma codificação para DII.

Devido à diferente natureza das populações estudadas, a prevalência de DII em indivíduos com PEA foi primeiro comparada com as respetivas populações de controlo. E posteriormente foram calculadas as prevalências de DII ajustadas à idade.

Em todas as populações, havia de forma consistente e estatisticamente significativa, uma maior prevalência de DII em crianças com PEA, comparativamente com os respetivos controlos, mas também com a população pediátrica dos Estados Unidos da América.

Segundo Lee, M. e colegas [22], num estudo retrospectivo *case-cohort* de 2017, crianças com Perturbação do Espectro do Autismo têm maior probabilidade de ter critérios de Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerosa (CU), em comparação com os controlos. Assumindo, assim, uma possível associação entre a PEA e a DII.

Este estudo incluiu indivíduos com idades compreendidas entre 2 e os 18 anos, inscritas na base de dados TRICARE *Management* do *Activity Military Health System* (MHS) entre outubro de 2000 e setembro de 2013, com codificação ICD9-CM para o

diagnóstico de PEA em 2 momentos distintos e fez corresponder 5 controles a cada caso. Os diagnósticos de DII (Doença de Crohn e Colite Ulcerosa) foram identificados também através da codificação ICD9-CM e para minimizar os falsos positivos foram utilizados critérios mais restritivos com a adição da condição de haver a prescrição de pelo menos um medicamento usado para tratar DII, incluindo 5ASA, imunomoduladores e terapêutica biológica. Tratamento com esteroides entéricos e sistêmicos foram excluídos.

De um total de 48762 crianças com PEA para 243810 controles, foram selecionadas 180 crianças com PEA e DII (123 com DC 89 com CU) para um controlo de 504 crianças com DII (380 com DC e 220 com CU) e destes foram selecionados aqueles com pelo menos uma prescrição de um fármaco para tratamento de DII sendo selecionadas apenas 86 crianças com PEA e DII (61 com DC e 55 com CU) para 258 controlos (208 com DC e 142 com CU) – algumas crianças tinham codificação para as 2 doenças, neste caso 30 no grupo da PEA e 92 nos controlos, o que é comum em idade pediátrica devido à progressão/história natural da doença e à evolução dos testes complementares de diagnóstico.

No geral, segundo o estudo, as crianças com PEA têm maior probabilidade de ter diagnóstico de DII do que os controlos (OR: 1,67; 95% IC 1,31 – 2,13), com maior probabilidade tanto de DC (OR: 1,47; 95% IC 1,10 – 1,95) como de CU (OR: 1,94; 95% IC 1,42 – 2,65).

Os autores levantam ainda a possibilidade de as crianças com PEA terem um fenótipo mais grave de DII, uma vez que estas tinham maior densidade e taxa de prescrição de biológicos de 2ª linha. Contudo a gravidade da doença não pode ser bem quantificada neste estudo, uma vez que este não era o seu principal objetivo e por isso não foi feita uma colheita e análise pormenorizadas destes dados.

[Doença Celíaca/Sensibilidade ao Glúten](#)

Os resultados relativos à sensibilidade ao glúten e a importância dos fatores da dieta em geral nas manifestações GI não são consensuais [2,12] e são muitas vezes baseados apenas na resposta/melhoria de sintomas após dieta sem glúten e sem caseína.

Um estudo retrospectivo [15] que envolveu 151 crianças e adolescentes com PEA, com idade média $10,4 \pm 6,6$ anos, teve como objetivo caracterizar sintomas clínicos e achados endoscópicos e histológicos num grupo de crianças com PEA e sintomas gastrointestinais e avaliar a distribuição e a relevância clínica dos genótipos HLA DQ2/DQ8 nessa população. Indivíduos com PEA e sintomas gastrointestinais com achados clínicos, laboratoriais ou ecográficos sugestivos de doença orgânica foram submetidos a endoscopia, teste de anticorpos séricos para doença celíaca, nomeadamente IgA anti-endomísio, IgA anti-transglutaminase e IgA anti-gliadina deaminada, e genotipagem HLA-DQ2/DQ8.

A serologia para doença celíaca foi positiva em 17 crianças (11%): 12 eram positivas para anticorpos anti-gliadina deaminada, 4 para anticorpos anti-transglutaminase e apenas 1 para anticorpos anti-endomísio. Setenta e duas (48%) eram positivas para HLA DQ2/DQ8. A maioria dos relatos da esofagogastroduodenoscopia era macroscópica e microscopicamente normal. No entanto, 56 indivíduos (37%) apresentava na histologia duodenal algum grau de inflamação.

Interrelacionando estes vários resultados observaram que apenas 1 criança era positiva para todos os testes, tendo padrão histológico Marsh3 e genotipagem e serologia positivas. De um total de 12 crianças com padrão Marsh2, 1 tinha serologia positiva (sem indicação sobre qual), no entanto tinha resultado negativo para HLA DQ2/DQ8, tornando o diagnóstico de doença celíaca altamente improvável. As restantes 11 tinham serologias negativas, sendo que destas, 6 tinham genotipagem positiva.

Os resultados sugerem assim que crianças com PEA com sintomas gastrointestinais parecem ter uma prevalência significativa de inflamação (histológica) duodenal, mas não ligada à doença celíaca.

Posteriormente, 130 destes indivíduos cumpriram 6 meses de dieta sem glúten e sem caseína e, no final, foram reavaliados clinicamente. Apenas 81 a cumpriram fielmente. Na reavaliação, crianças que seguiram a dieta sem glúten e caseína tiveram uma melhoria mais acentuada dos sintomas gastrointestinais em comparação com aqueles que aderiram apenas parcialmente à dieta, mas sem atingir significância estatística. Foi, porém, encontrada uma associação significativa entre a inflamação duodenal e a resposta clínica à dieta com redução de glúten e caseína (atingindo significância

estatística para crianças que tinham o padrão Marsh2), sugerindo que quanto maior a inflamação intestinal, maior o benefício obtido desse tipo de dieta. Não há, porém, uma prova objetiva de melhoria histológica, pois novas avaliações endoscópicas com biópsias duodenais, após um período adequado de dieta, não foram realizadas. O *status* HLA-DQ2 / DQ8 não foi associado a resposta clínica à dieta com redução de glúten e caseína, sugerindo que a melhoria dos sintomas GI não estava relacionada com um mecanismo ligado à região HLA [15].

Lau e colegas [23], num estudo publicado em 2013, com 37 crianças com PEA, 27 irmãos não afetados e 76 controlos saudáveis, com idades correspondentes, indicam que num grupo de crianças com PEA havia um aumento significativo de anticorpos IgG anti-gliadina, comparativamente com crianças sem PEA. Todavia os níveis de marcadores serológicos mais específicos de doença celíaca, como anticorpos anti-transglutaminase e mesmo anti-gliadina deaminada não variavam entre os pacientes e os controlos e não havia uma associação entre o aumento do anticorpo anti-gliadina e a presença de HLA-DQ2 e/ou -DQ8, tornando o diagnóstico de doença celíaca altamente improvável.

O aumento da resposta ao anticorpo IgG anti-gliadina e a sua associação com os sintomas GI poderá apontar para um potencial mecanismo diferente do associado à doença celíaca, envolvendo alterações imunológicas e/ou de permeabilidade intestinal nas crianças afetadas [23].

PROPOSTAS FISIOPATOLÓGICAS

As propostas fisiopatológicas atualmente em foco, revolvem em torno de inflamação e alterações da permeabilidade intestinal e/ou da microbiota.

Permeabilidade e Inflamação Intestinal

Apesar de não ser consensual, alguns estudos, demonstraram expressões diferentes de marcadores de inflamação em crianças com PEA e sugerem uma relação entre sintomas GI associados a PEA e inflamação gastrointestinal crónica, caracterizada por hiperplasia linfóide nodular, enterocolite e infiltração da mucosa por células imunes ao longo do trato gastrointestinal [2,24,25]. Revisões apontam ainda para uma possível correlação entre inflamação e disfunção imunológica em crianças com PEA e perturbações

gastrointestinais [2,12,26]. De entre as hipóteses levantadas refere-se a que indica que lesão na mucosa intestinal, como resultado de inflamação ou outro mecanismo, poderia ser responsável por sintomas GI, assim como por uma parede intestinal anormalmente permeável. Esta poderia permitir a passagem de conteúdo do intestino, nomeadamente péptidos de alimentos incompletamente digeridos, como o glúten e a caseína, toxinas ou mesmo bactérias para a corrente sanguínea. Estas substâncias ou organismos em circulação, segundo as várias teorias, podem depois, através de diferentes mecanismos/reações imunológicos e/ou metabólicos, desencadear ao nível de outros órgãos ou sistemas. alterações que serão responsáveis pelos vários sintomas associados à PEA. Não há, no entanto, estudos que confirmem nenhuma destas teorias.

A hipótese do aumento da permeabilidade intestinal tem sido, assim, associada a várias teorias relacionadas com a etiologia e/ou sintomatologia da PEA, que envolvem o *gut-to-brain axis*, mas também com a sintomatologia gastrointestinal neste grupo de crianças [2,12].

Os trabalhos realizados nos últimos anos, baseiam-se sobretudo em avaliações indiretas da permeabilidade intestinal e por vezes partem já da presunção de que esta está diretamente associada com inflamação intestinal, baseando-se na medição de péptidos na urina e determinação da presença de inflamação, quer por medição da calprotectina fecal, quer da realização de biópsias. Alguns grupos avaliaram efetivamente a permeabilidade intestinal em crianças com PEA, sem partir deste pressuposto, mas os resultados não são consensuais.

De facto, um estudo [27], que envolveu 90 crianças com PEA, 146 familiares em 1º grau, 64 outras crianças e 146 adultos saudáveis, encontrou, através da medição da concentração média lactulose/manitol, alterações da permeabilidade intestinal em 36,7% dos indivíduos com autismo, 21,2% dos parentes em primeiro grau e 4,6% dos controlos, demonstrando haver aumento da permeabilidade nas crianças com PEA, uma diferença significativa com um $p\text{ value} < 0,0001$. Contudo, neste trabalho, o aumento da permeabilidade intestinal não foi associado à inflamação intestinal, aferida pela medição de calprotectina fecal. Os autores apontam, ainda, que não há evidências de que o aumento da permeabilidade esteja associado a sintomas gastrointestinais.

De acordo com os dados deste trabalho, a permeabilidade intestinal parece diminuir no grupo de crianças com PEA que adota uma dieta sem glúten e sem caseína, que pode ser um fator que contribui de forma positiva para a melhoria clínica. 25,6% das crianças com PEA seguiam uma dieta sem glúten e sem caseína. Os valores médios de permeabilidade intestinal, no grupo sobre este regime dietético, eram significativamente menores do que os controlos e crianças com PEA que não seguiam este regime [27].

Um outro estudo [28], com objetivo semelhante, avaliou a atividade das dissacaridases, a inflamação (através da medição de calprotectina fecal e lactoferrina) e permeabilidade intestinais, em 61 crianças com PEA e 50 não PEA com sintomas gastrointestinais. A permeabilidade intestinal foi avaliada em apenas 47 crianças com PEA e 42 sem PEA e embora tanto a frequência de permeabilidade intestinal anormal, quanto o nível de lactulose e a razão lactulose/ramnose na urina, tenham sido maiores em crianças com autismo, a diferença não foi estatisticamente significativa. Neste trabalho, as avaliações da permeabilidade intestinal foram realizadas instilando a solução diretamente no duodeno e após a administração da solução foram obtidas biópsias duodenais. Os autores referem, assim, que ruturas na mucosa podem ter afetado a absorção, o que, em combinação com os fármacos utilizados para anestesia e o bólus administrado pode ter contribuído para o aumento da permeabilidade intestinal observado. Referindo ainda que estes resultados não excluem a possibilidade de subgrupos de crianças com PEA apresentarem alterações da permeabilidade intestinal. A atividade das dissacaridases, a calprotectina fecal e a lactoferrina foram semelhantes nos dois grupos. Foi ainda observada, em 52% das biópsias de crianças com PEA, inflamação ligeira da mucosa do trato gastrointestinal não diagnóstica.

Microbiota

Outras teorias, sugerem que hiperpermeabilidade intestinal e consequentes respostas imunes podem também relacionar-se com disbiose.

A microbiota intestinal tem sido alvo de vários estudos, tendo como pressuposto que pode desempenhar um papel na modulação da função cerebral, numa complexa e ainda não completamente esclarecida interação bidirecional [2,12,29]. Assim, tem sido realizada uma multitude de estudos, com o objetivo de analisar a microbiota salivar e

intestinal, através de amostras de fezes e/ou biópsias intestinais, de crianças com PEA e distúrbios gastrointestinais.

Vários grupos reportam a existência de disbiose ou alteração da composição da microbiota, quer intestinal quer salivar, em indivíduos com PEA [13,16,29–33]. Pensa-se que estas alterações na microbiota, influenciam o sistema imunológico e o metabolismo, contribuindo para a fisiopatologia da PEA e/ou das alterações gastrointestinais deste grupo de crianças. Contudo, as variações e limitações em termos das espécies estudadas e metodologia, incluindo a impossibilidade de controlar todas as variáveis que podem influenciar a microbiota, e as amostras com reduzido número de indivíduos, tornam difícil a análise e comparação destes estudos, havendo ainda trabalhos que indicam não haver diferenças significativas na microbiota de crianças com PEA [14]. Ainda assim, parece ser preponderante a ideia de que existem diferenças significativas entre a composição da microbiota gastrointestinal de crianças com PEA e crianças saudáveis, com alguma tendência para uma menor diversidade microbiana, uma diminuição de espécies benéficas e um aumento de espécies potencialmente patogénicas.

Há ainda trabalhos que sugerem que também fungos podem estar alterados em crianças com PEA, nomeadamente *Candida albicans*, reportada como sendo cerca de duas vezes mais abundante em crianças do espectro [30,33]. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar e esclarecer o papel desta alteração.

Assim, apesar de alguns resultados positivos, a informação disponível é limitada.

Alguns grupos procuraram estudar um possível papel terapêutico da manipulação da microbiota, quer nos sintomas gastrointestinais como nos sintomas comportamentais de crianças com PEA, com recurso ao uso de probióticos.

A revisão de 2018 por Patusco e colegas [34], que inclui a análise de 5 artigos, correspondendo a um total de 117 crianças, que estudaram o papel dos probióticos na melhoria dos sintomas GI e a sua influência na microbiota intestinal e nos sintomas e comportamento de crianças com PEA. Apesar dos protocolos variarem entre os 5 estudos, quer no tipo de suplemento, dosagem, duração da intervenção, quer na documentação dos sintomas GI e de não haver registos de cumprimento de terapêutica, o que limita as conclusões, esta revisão sugere que há evidência que a terapêutica com probióticos pode levar a uma melhoria da disfunção GI, sendo que todos reportavam

melhoria no padrão de fezes (fezes menos duras, menos obstipação, diarreia e fezes mais moldadas) bem como alterações benéficas da microbiota fecal e ainda a redução da gravidade de sintomas GI em crianças com PEA. Mais de metade dos estudos também incluiu uma avaliação da mudança comportamental após terapêutica probiótica e fizeram notar uma redução na gravidade de sintomas de PEA após a intervenção, embora nem sempre de forma significativa.

Uma outra possibilidade terapêutica é o transplante de microbiota fecal (TMF) de indivíduos saudáveis.

Um ensaio clínico [35], envolvendo 18 crianças, com idades compreendidas entre os 7 e os 16 anos, com PEA e disfunção gastrointestinal moderada a severa, que receberam “Terapia de Transferência de Microbiota”, um protocolo modificado de TMF, durante 10 semanas e foram acompanhadas durante as 8 semanas seguintes, mostrou, no final do tratamento, uma melhoria de sintomas GI, como obstipação, diarreia e dor abdominal, que rondava os 80%; um aumento da diversidade da microbiota fecal, bem como o aumento de espécies benéficas. Estas mudanças persistiram até 8 semanas após o fim do tratamento. A avaliação clínica demonstrou também uma melhoria dos sintomas comportamentais, que também persistiu após 8 semanas do final do tratamento. Revela assim ser uma abordagem com potencial e possível impacto a longo prazo.

Em 2019, o mesmo grupo de crianças foi reavaliado, sendo que a maioria das melhorias a nível de sintomas gastrointestinais foi mantida e os sintomas relacionados à PEA tiveram uma melhoria também em relação ao observado no final do estudo anterior. Mudanças importantes na microbiota intestinal permaneceram, incluindo aumentos significativos na diversidade bacteriana e abundância relativa de *Bifidobacterias* e *Prevotella*. Apesar de ser necessário um ensaio clínico aleatorizado e controlado por placebo para verificação da validade destes resultados, este estudo sugere haver segurança e eficácia a longo prazo do TMF como potencial terapêutica para crianças com PEA e problemas gastrointestinais [36].

DISCUSSÃO

A apreciação dos diversos trabalhos realizados sobre o tema em análise, permite verificar que existe uma grande dificuldade em desenhar estudos que possibilitem avaliar a prevalência e possíveis causas e consequências dos sintomas gastrointestinais

em crianças com PEA. Mesmo num estudo com uma boa amostra, com controlos adequados, vigiado, progressivo, onde o(s) principal(ais) sintomas são identificados e avaliados por especialistas em conjunto com os pais e de acordo com critérios bem estabelecidos e padronizados, é difícil controlar e contabilizar todas variáveis, que podem inclusivamente interagir entre si.

Tal como constatado na meta-análise de 2014, por MchElhanon e colegas [3], na maioria dos estudos publicados sobre o tema, existem diversas limitações metodológicas. Heterogeneidade da amostra, má seleção dos controlos ou controlos inadequados, amostras pequenas, o facto da maioria serem estudos retrospectivos – que pode implicar que possam haver dados incompletos/não registados, tendo escapado casos de PEA ou sintomas GI (que por sua vez podem ter sido avaliados com recurso a critérios não padronizados), são alguns dos problemas encontrados.

Além disso, os estudos analisados apresentam também grande variabilidade metodológica, o que, muitas vezes, impossibilita comparações. Embora os diagnósticos de PEA sejam na maioria das vezes semelhantes e geralmente baseados em critérios bem definidos, as definições dos sintomas/perturbações gastrointestinais variam consideravelmente mais entre estudos. Existem ainda limitações inerentes aos subgrupos em que as crianças avaliadas se inserem dentro da PEA [6,37], à avaliação da dieta, alergias/intolerâncias alimentares e possíveis comorbilidades ou intercorrências médicas/cirúrgicas/infeciosas, entre outras. Também o desenho do estudo pode influenciar os resultados e dificultar comparações, uma vez que alguns estudos avaliaram a prevalência cumulativa de sintomas em tempo de vivido de vida, enquanto outros fizeram apenas uma avaliação de sintomas reportados em períodos muito mais curtos.

Um outro problema pode advir do facto da maioria dos estudos ser baseado em questionários ou entrevistas realizados aos pais. Apesar desta poder ser uma boa fonte de informação, visto que os pais são quem melhor conhece as crianças (sobretudo neste grupo com diferentes défices em termos de comportamento e comunicação), eles não são, no entanto, especialistas a avaliar, identificar e distinguir disfunções GI. Contudo, o estudo por Gorrindo [11] já mencionado, refere que as avaliações dos pais são altamente concordantes com diagnóstico clínico efetuado por médicos especialistas, com uma percentagem de concordância de 92,1%, o que significa que este poderá ser um

problema menos relevante. No entanto, esta concordância é identificada quando são avaliados em conjunto todos os sintomas GI estudados, sendo que quando avaliados individualmente, se torna inferior. Assim, tal como já referido, os pais em geral, parecem ser sensíveis à presença de sintomas gastrointestinais, mas não à sua etiologia. Desta forma, a sua avaliação é sempre condicionada por alguma subjetividade, sobretudo em sintomas não tão facilmente identificáveis como a diarreia ou a obstipação.

Quando realizados estudos endoscópicos, os achados também não parecem particularmente relevantes ou específicos para o grupo de crianças com PEA. No estudo de Gorrindo [11] foram realizados, a critério do médico, exames laboratoriais e procedimentos endoscópicos, quando havia suspeita de doença gastrointestinal. Dos exames endoscópicos realizados, nomeadamente esofagogastroduodenoscopia, sigmoidoscopia flexível e colonoscopia, realizados em 35%; 7,5% e 10% das crianças com PEA, respetivamente e 69,4%; 2,8% e 36,1% das crianças com normal desenvolvimento e sintomas gastrointestinais, foram apenas encontrados três casos de crianças com PEA e sete casos de crianças sem PEA com perturbações gastrointestinais não funcionais. Nos restantes participantes, não foram encontradas alterações relevantes. Os diagnósticos encontrados foram esofagite eosinofílica, infeção por *H. pylori* e doença celíaca nas crianças PEA e 4 casos de esofagite eosinofílica, 1 de infeção por *H. pylori*, outro de doença celíaca e 1 de Doença de Crohn, nas restantes.

Porém, a preponderância dos resultados até à data é consistente com a possibilidade de uma maior prevalência de sintomas e alterações GI em crianças com PEA, reforçando as afirmações do *consensus report* de 2010 [2], indicando que esta população poderá ser mais suscetível a sintomas como obstipação, diarreia, dor abdominal e seletividade alimentar, bem como o RGE, embora em menor proporção.

Curiosamente, embora a maioria das famílias não se tenha queixado de sintomas gastrointestinais ao médico assistente e poucas tenham consultado um gastroenterologista, houve muitos casos em que, quando perguntado, indicavam que essa era uma preocupação importante que tinham, mas nunca a manifestaram por não saber onde ou a quem recorrer [5]. Reforçando, desta forma, a importância de qualquer especialista que lide com este grupo de crianças estar ciente e sensibilizado para a

prevalência, importância e provável manifestação atípica dos sintomas gastrointestinais e suas possíveis causas.

Os sintomas podem ser inespecíficos, por isso podem não despertar a atenção clínica apropriada, até porque os parâmetros de avaliação do crescimento podem ter um padrão normal [8]. Tal como em outras crianças, na base de alguns sintomas pode estar patologia GI orgânica, com EEO e DII e, por isso as preocupações dos pais e os sintomas, mesmo que atípicos não devem ser desvalorizados e erradamente atribuídos a características comportamentais das crianças ou distúrbios funcionais.

Parece ainda poder haver uma correlação entre sintomas GI e sintomas neurocomportamentais típicos da PEA. Possíveis explicações para esta correlação prendem-se com o facto de características neurocomportamentais destas crianças conduzirem a alterações na dieta que podem ter impacto, por diversos mecanismos, ainda não completamente esclarecidos, na função e na microbiota intestinal. Por outro lado, os sintomas gastrointestinais, sejam eles dor, diarreia, obstipação ou outro, são passíveis de causar grande desconforto, podendo desencadear ou exacerbar comportamentos mal adaptativos e/ou outras alterações comportamentais, como distúrbios comportamentais nas refeições, vocalizações incomuns, distúrbios do sono e irritabilidade [2], sobretudo em indivíduos com défices nas capacidades sociais e comunicativas. Estes défices inerentes a algumas destas crianças podem dificultar ainda mais o diagnóstico, gerando assim maior frustração. O aumento de comportamentos de estereotipia e hiperreatividade [7] pode então representar um mecanismo de *coping* do desconforto causado por alguns sintomas GI.

Devido à variabilidade metodológica e falta de dados abrangentes dos vários estudos que têm sido publicados nos últimos 20 anos, a análise de uma possível fisiopatologia GI associada a etiologia(s) orgânica(s), torna-se impossível, limitando conclusões sobre os fundamentos de qualquer associação observada. Apesar dos estudos reportados acima terem alguns resultados a favor de uma maior incidência relativa de algumas patologias, não parece existir uma patologia orgânica gastrointestinal específica da PEA ou sequer comum a todas estas crianças. Isto não exclui que estas crianças possam ter patologia orgânica e em alguns casos pode mesmo ser necessária a realização de outros exames, como uma esofagogastroduodenoscopia para avaliar/excluir a possibilidade de alterações anatómicas, inflamação/erosão associada a doença de refluxo gastroesofágico

ou EEO, ou uma colonoscopia para exclusão/diagnóstico de DII, entre outros [2]. Outro tipo de exames mais invasivos, requer a cooperação do doente, frequentemente difícil de conseguir, sobretudo neste grupo de crianças.

É possível que uma interação entre disbiose, permeabilidade intestinal e disfunção metabólica e/ou imunológica, num processo complexo que ainda não compreendemos possam influenciar de forma diferente indivíduos diferentes o que dificulta ainda mais a análise.

Não há, ainda, informação suficiente que permita tirar conclusões sobre a composição exata da microbiota de indivíduos com PEA e a sua comparação com a microbiota de uma população saudável, nem sobre o seu papel exato na PEA e alterações gastrointestinais. Os resultados não consensuais podem ser devido a problemas de metodologia e grande heterogeneidade metodológica entre estudos. Estes podem ir desde a idade dos indivíduos estudados, bem como da área geográfica em que vivem (sabendo que há variação da microbiota com a idade e de região para região), a variações da dieta, e do tratamento farmacológico a que estas crianças estão sujeitas (durante e antes do início do estudo) e ainda à gravidade dos sintomas, quer gastrointestinais, quer neurocomportamentais ou outras comorbilidades. Diferentes técnicas e locais de recolha de amostras e diferentes métodos de identificação de espécies são também fatores que condicionam variabilidade. Em alguns trabalhos é sugerida ainda uma possível relação com a toma de antibióticos, que assumem ser mais frequente em crianças com PEA [13,14,38]. Uma grande parte das crianças cumpria dietas sem glúten e sem caseína [13,28,33] e muitas tomavam probióticos/prebióticos e outros suplementos antes ou mesmo durante os estudos [13,14], o que pode de alguma forma ter influenciado também os resultados

Face à atual evidência, a terapêutica com probióticos, poderá ser considerada em crianças com PEA que tenham manifestações gastrointestinais graves e recorrentes, que não respondam bem a outras terapêuticas, ou como complemento destas. Dada a grande heterogeneidade de sintomas gastrointestinais e neurocomportamentais entre indivíduos com PEA e que as espécies e doses adequadas não estão ainda definidas, a abordagem deverá ser individualizada e orientada pelo médico, que deverá estar atento a possíveis efeitos secundários.

Em relação às teorias baseadas na hipótese do aumento da permeabilidade intestinal, conhecida com “*leaky gut*”, os resultados não são consensuais e apenas dois estudos [27,28] usaram critérios de diagnóstico de PEA fiáveis. Naquele em que a hipótese de “*leaky gut*” recebe alguma validação [27], por ter sido documentado um aumento significativo da permeabilidade intestinal no grupo com PEA, esta não parece estar relacionada com inflamação intestinal, nem com sintomas gastrointestinais ou neurocomportamentais. Assim, esta teoria carece de mais estudos com metodologia adequada e padronizada.

Por ser uma perturbação com grande *burden* e para qual não há tratamento eficaz, muitos pais procuram alternativas terapêuticas, recorrendo muitas vezes a fontes de informação não fidedignas. Uma das opções terapêuticas que mais popularidade ganhou nos últimos anos é abordagem dietética, sobretudo a dieta sem glúten e sem caseína. Esta surge como uma opção para o tratamento das perturbações gastrointestinais, mas também neurocomportamentais deste grupo. De facto, dos estudos abordados, vários incluíram crianças que tinham restrições dietéticas e estavam sobre este regime alimentar, mesmo quando não havia suspeita ou diagnóstico de alergia ou intolerância alimentar [9,13,33] .

Os estudos sobre a eficácia de uma dieta isenta de glúten e caseína são poucos e os seus resultados não são consensuais [2,29,39]. Avaliações subjetivas e não padronizadas comprometem ainda mais a interpretação destes. Alguns sugerem que esta pode ser benéfica no controlo tanto de sintomas gastrointestinais, como de sintomas neurocomportamentais [39–41], mas outros não revelam melhorias [42–44]. Foi também recentemente publicado um trabalho [45] que refere haver falta de evidência de uma associação entre hábitos alimentares, incluindo dieta sem glúten e sem caseína, e sintomas GI em crianças com PEA. Existe ainda um estudo que avaliou a influência de suplementação com glúten e caseína em crianças com PEA, não tendo verificado um aumento significativo de sintomas gastrointestinais ou maladaptativos [46]. Todavia, neste, a intervenção durou apenas 7 dias.

É importante notar que os resultados neutros/negativos, foram obtidos em estudos geralmente com uma duração mais curta e sujeitos a viés por serem baseados também em *reports* dos pais, que condicionam alguma subjetividade, até porque os pais sabem que dieta está a ser aplicada e são depois igualmente os principais responsáveis pela

avaliação da sintomatologia durante e após a intervenção que, como sabemos, passa muitas vezes unicamente por alterações no comportamento.

Segundo a norma da DGS [1], não foi identificada qualquer evidência de benefício que suporte a utilização de regimes alimentares especiais, incluindo dietas ou administração de suplementos alimentares. Nomeadamente, não foi reconhecida qualquer evidência que justifique a exclusão de caseína ou glúten da dieta.

Não obstante, dada a grande complexidade da fisiopatologia da PEA, consistente com a noção de que existem vários fatores etiológicos e possíveis interações com vários outros sistemas e a heterogeneidade clínica entre os diferentes subgrupos, é evidente que nenhum tratamento ou intervenção deve ser considerado de forma isolada ou como sendo eficaz em todos os indivíduos. É, pois, razoável supor, face aos resultados apresentados, que algumas crianças de alguns subgrupos, sobretudo dentro daqueles que apresentam importante sintomatologia GI concomitante, poderão beneficiar de dietas sem glúten e sem caseína ou uso de probióticos, com possíveis melhorias de sintomas gastrointestinais ou até neurocomportamentais. O que parece ainda suscitar dúvidas é quais os critérios a aplicar para definir os subgrupos que responderão melhor à implementação desta abordagem.

Apesar disso, deve também ser considerado que a exclusão de alimentos com glúten e caseína pode ser de difícil aceitação e aplicação por parte dos pais e/ou das próprias crianças, quer por questões económicas ou de acessibilidade a este tipo de alimentos, quer por questões associadas à seletividade alimentar, podendo, assim, potenciar carências nutricionais [2,8,12]. O comprometimento motor e sensorial oral e o stress dos pais não devem ser igualmente menosprezados na avaliação e tratamento de crianças com dificuldades alimentares, independentemente da etiologia [47].

CONCLUSÃO

Os sintomas e sinais gastrointestinais parecem ser mais prevalentes em crianças com PEA. Estes podem ser facilmente confundidos com alterações comportamentais, necessitando de um elevado grau de suspeição para se chegar a um diagnóstico correto.

Não parece haver associação com patologias específicas, mas é fundamental a sua exclusão em caso de dúvida.

Face ao conhecimento atual, a avaliação e intervenção em cada caso devem ser aplicadas individualmente e ajustadas à suspeita clínica, particularidades e preferências da criança e possibilidades dos pais/cuidadores.

Não há evidência de benefício com intervenções dietéticas ou utilização de probióticos de forma geral, mas podem ser úteis em casos selecionados e devidamente confirmados e vigiados.

São necessários estudos com metodologia adequada e padronizada para obtenção de resultados fidedignos.

É importante reconhecer que problemas comportamentais podem indicar patologia gastrointestinal subjacente, e que ter isto presente facilita o diagnóstico e o tratamento, permitindo uma melhoria da qualidade de vida das crianças e cuidadores.

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que este trabalho final de mestrado se concretizasse.

Agradeço à Dra. Helena Loreto, minha orientadora na realização do trabalho, pela ajuda, orientação e compreensão no decurso da elaboração deste.

Ao Tiago, obrigada pela ajuda na interpretação da bibliografia, pelas incessáveis horas a ouvir falar do tema, mas sobretudo pelo incentivo e apoio que sempre me deu, sem nunca me deixar desanimar.

À Mariana Coimbra, pela leitura crítica do trabalho e pela incansável ajuda que me deu na revisão de todas as formatações necessárias, um muito obrigada!

E finalmente à minha família, em particular os meus pais, por tornarem tudo isto possível! Obrigada pelo apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Direção-Geral da Saúde. Norma N° 002/2019 de 23/04/2019, Abordagem Diagnóstica e Intervenção Na Perturbação Do Espectro Do Autismo Em Idade Pediátrica e No Adulto.
- 2 Buie, T., Campbell, D.B., Fuchs, G.J., Furuta, G.T., Levy, J., van de Water, J., Whitaker, A.H., Atkins, D., Bauman, M.L., Beaudet, A.L., Carr, E.G., Gershon, M.D., Hyman, S.L., Jirapinyo, P., Jyonouchi, H., Kooros, K., Kushak, R., Levitt, P., Levy, S.E., Lewis, J.D., Murray, K.F., Natowicz, M.R., Sabra, A., Wershil, B.K., Weston, S.C., Zeltzer, L. and Winter, H. (2010) Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report125:S1-S18. *Pediatrics*.
- 3 McElhanon, B.O., McCracken, C., Karpen, S. and Sharp, W.G. (2014) Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, American Academy of Pediatrics, 133, 872–883.
- 4 Ibrahim, S.H., Voigt, R.G., Katusic, S.K., Weaver, A.L. and Barbaresi, W.J. (2009) Incidence of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism: A Population-Based Study. *Pediatrics*, 124, 680–686.
- 5 Valicenti-McDermott, M., McVicar, K., Rapin, I., Wershil, B.K., Cohen, H. and Shinnar, S. (2006) Frequency of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorders and Association with Family History of Autoimmune Disease. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, J Dev Behav Pediatr, 27.
- 6 Bresnahan, M., Hornig, M., Schultz, A.F., Gunnes, N., Hirtz, D., Lie, K.K., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Roth, C., Schjølberg, S., Stoltenberg, C., Surén, P., Susser, E. and Lipkin, W.I. (2015) Association of Maternal Report of Infant and Toddler Gastrointestinal Symptoms with Autism: Evidence from a Prospective Birth Cohort. *JAMA Psychiatry*, American Medical Association, 72, 466–474.
- 7 Chaidez, V., Hansen, R.L. and Hertz-Picciotto, I. (2014) Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical

- Development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Springer New York LLC, 44, 1117–1127.
- 8 Sharp, W.G., Berry, R.C., McCracken, C., Nuhu, N.N., Marvel, E., Saulnier, C.A., Klin, A., Jones, W. and Jaquess, D.L. (2013) Feeding Problems and Nutrient Intake in Children with Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis and Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 2159–2173.
 - 9 Wang, L.W., Tancredi, D.J. and Thomas, D.W. (2011) The Prevalence of Gastrointestinal Problems in Children Across the United States With Autism Spectrum Disorders From Families With Multiple Affected Members. Original Article.
 - 10 Fulceri, F., Morelli, M., Santocchi, E., Cena, H., del Bianco, T., Narzisi, A., Calderoni, S. and Muratori, F. (2016) Gastrointestinal Symptoms and Behavioral Problems in Preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver Disease*, Elsevier B.V., 48, 248–254.
 - 11 Gorrindo, P., Williams, K.C., Lee, E.B., Walker, L.S., McGrew, S.G. and Levitt, P. (2012) Gastrointestinal Dysfunction in Autism: Parental Report, Clinical Evaluation, and Associated Factors. *Autism Research*, 5, 101–108.
 - 12 Coury, D.L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., Mawe, G., Patterson, P. and Jones, N.E. (2012) Gastrointestinal Conditions in Children with Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. *Pediatrics*, Pediatrics.
 - 13 Parracho, H.M.R.T., Bingham, M.O., Gibson, G.R. and McCartney, A.L. (2005) Differences between the Gut Microflora of Children with Autistic Spectrum Disorders and That of Healthy Children. *Journal of Medical Microbiology*, 54, 987–991.
 - 14 Gondalia, S. v., Palombo, E.A., Knowles, S.R., Cox, S.B., Meyer, D. and Austin, D.W. (2012) Molecular Characterisation of Gastrointestinal Microbiota of Children With Autism (With and Without Gastrointestinal Dysfunction) and Their Neurotypical Siblings. *Autism Research*, 5, 419–427.

- 15 Alessandria, C., Caviglia, G.P., Campion, D., Nalbone, F., Sanna, C., Musso, A., Abate, M.L., Rizzetto, M., Saracco, G.M. and Balzola, F. (2019) HLA-DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, Lippincott Williams and Wilkins, 69, 39–44.
- 16 Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D. and Rubin, R.A. (2011) Gastrointestinal Flora and Gastrointestinal Status in Children with Autism - Comparisons to Typical Children and Correlation with Autism Severity. *BMC Gastroenterology*, 11.
- 17 Xu, G., Snetselaar, L.G., Jing, J., Liu, B., Strathearn, L. and Bao, W. (2018) Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA network open*, NLM (Medline), 1, e180279.
- 18 Jyonouchi, H. (2010) Autism Spectrum Disorders and Allergy: Observation from a Pediatric Allergy/Immunology Clinic. *Expert Review of Clinical Immunology*, Expert Rev Clin Immunol, 397–411.
- 19 Jarocka-Cyrta, E., Wasilewska, J. and Kaczmarek, M.G. (2011) Brief Report: Eosinophilic Esophagitis as a Cause of Feeding Problems in Autistic Boy. The First Reported Case. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41, 372–374.
- 20 Heifert, T.A., Susi, A., Hisle-Gorman, E., Erdie-Lalena, C.R., Gorman, G., Min, S.B. and Nylund, C.M. (2016) Feeding Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders Are Associated With Eosinophilic Esophagitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63, e69–e73.
- 21 Doshi-Velez, F., Avillach, P., Palmer, N., Bousvaros, A., Ge, Y., Fox, K., Steinberg, G., Spettell, C., Juster, I. and Kohane, I. (2015) Prevalence of Inflammatory Bowel Disease among Patients with Autism Spectrum Disorders. *Inflammatory Bowel Diseases*, Lippincott Williams and Wilkins, 21, 2281–2288.
- 22 Lee, M., Krishnamurthy, J., Susi, A., Sullivan, C., Gorman, G.H., Hisle-Gorman, E., Erdie-Lalena, C.R. and Nylund, C.M. (2018) Association of Autism

- Spectrum Disorders and Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Springer New York LLC, 48, 1523–1529.
- 23 Lau, N.M., Green, P.H.R., Taylor, A.K., Hellberg, D., Ajamian, M., Tan, C.Z., Kosofsky, B.E., Higgins, J.J., Rajadhyaksha, A.M. and Alaedini, A. (2013) Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS ONE*, 8.
 - 24 Ashwood, P., Anthony, A., Pellicer, A.A., Torrente, F., Walker-Smith, J.A. and Wakefield, A.J. (2003) Intestinal Lymphocyte Populations in Children with Regressive Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology. *Journal of Clinical Immunology*, J Clin Immunol, 23, 504–517.
 - 25 Torrente, F., Ashwood, P., Day, R., Machado, N., Furlano, R.I., Anthony, A., Davies, S.E., Wakefield, A.J., Thomson, M.A., Walker-Smith, J.A. and Murch, S.H. (2002) Small Intestinal Enteropathy with Epithelial IgG and Complement Deposition in Children with Regressive Autism. *Molecular Psychiatry*, Mol Psychiatry, 7, 375–382.
 - 26 Rose, D.R., Yang, H., Serena, G., Sturgeon, C., Ma, B., Careaga, M., Hughes, H.K., Angkustsiri, K., Rose, M., Hertz-Picciotto, I., van de Water, J., Hansen, R.L., Ravel, J., Fasano, A. and Ashwood, P. (2018) Differential Immune Responses and Microbiota Profiles in Children with Autism Spectrum Disorders and Co-Morbid Gastrointestinal Symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity*, Academic Press Inc., 70, 354–368.
 - 27 de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Froli, A., Iardino, P., Carteni, M., de Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R. and Bravaccio, C. (2010) Alterations of the Intestinal Barrier in Patients with Autism Spectrum Disorders and in Their First-Degree Relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51, 418–424.
 - 28 Kushak, R.I., Buie, T.M., Murray, K.F., Newburg, D.S., Chen, C., Nestoridi, E. and Winter, H.S. (2016) Evaluation of Intestinal Function in Children with Autism and Gastrointestinal Symptoms. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Lippincott Williams and Wilkins, 62, 687–691.

- 29 Fattorusso, A., di Genova, L., Dell'isola, G.B., Mencaroni, E. and Esposito, S. (2019, March 1) Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, MDPI AG.
- 30 Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., de Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A. and de Filippo, C. (2017) New Evidences on the Altered Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorders. *Microbiome*, BioMed Central Ltd., 5.
- 31 Hicks, S.D., Uhlig, R., Afshari, P., Williams, J., Chroneos, M., Tierney-Aves, C., Wagner, K. and Middleton, F.A. (2018) Oral Microbiome Activity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, John Wiley and Sons Inc., 11, 1286–1299.
- 32 Qiao, Y., Wu, M., Feng, Y., Zhou, Z., Chen, L. and Chen, F. (2018) Alterations of Oral Microbiota Distinguish Children with Autism Spectrum Disorders from Healthy Controls. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, 8.
- 33 Iovene, M.R., Bombace, F., Maresca, R., Sapone, A., Iardino, P., Picardi, A., Marotta, R., Schiraldi, C., Siniscalco, D., Serra, N., de Magistris, L. and Bravaccio, C. (2017) Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia*, Springer Netherlands, 182, 349–363.
- 34 Patusco, R. and Ziegler, J. (2018) Role of Probiotics in Managing Gastrointestinal Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorder: AN Update for Practitioners. *Advances in Nutrition*, Oxford University Press, 637–650.
- 35 Kang, D.W., Adams, J.B., Gregory, A.C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E.L., Roux, S., Sadowsky, M.J., Lipson, K.S., Sullivan, M.B., Caporaso, J.G. and Krajmalnik-Brown, R. (2017) Microbiota Transfer Therapy Alters Gut Ecosystem and Improves Gastrointestinal and Autism Symptoms: An Open-Label Study. *Microbiome*, BioMed Central Ltd., 5.

- 36 Kang, D.W., Adams, J.B., Coleman, D.M., Pollard, E.L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J.G. and Krajmalnik-Brown, R. (2019) Long-Term Benefit of Microbiota Transfer Therapy on Autism Symptoms and Gut Microbiota. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, 9.
- 37 Ferguson, B.J., Dovgan, K., Takahashi, N. and Beversdorf, D.Q. (2019) The Relationship among Gastrointestinal Symptoms, Problem Behaviors, and Internalizing Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, Frontiers Media S.A., 10.
- 38 de Angelis, M., Francavilla, R., Piccolo, M., de Giacomo, A. and Gobbetti, M. (2015) Autism Spectrum Disorders and Intestinal Microbiota. *Gut Microbes*, Taylor and Francis Inc., 6, 207–213.
- 39 Gogou, M. and Kolios, G. (2018) Are Therapeutic Diets an Emerging Additional Choice in Autism Spectrum Disorder Management? *World Journal of Pediatrics*, Institute of Pediatrics of Zhejiang University, 215–223.
- 40 Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A. and Ostadrahimi, A. (2016) Effect of Gluten Free Diet on Gastrointestinal and Behavioral Indices for Children with Autism Spectrum Disorders: A Randomized Clinical Trial. *World Journal of Pediatrics*, Institute of Pediatrics of Zhejiang University, 12, 436–442.
- 41 Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A.M., Seim, A., Reichelt, K.L., Todd, L., Carr, K. and Hooper, M. (2012) Gluten- and Casein-Free Dietary Intervention for Autism Spectrum Conditions. *Frontiers in Human Neuroscience*, Frontiers Media S. A.
- 42 Hyman, S.L., Stewart, P.A., Foley, J., Cain, U., Peck, R., Morris, D.D., Wang, H. and Smith, T. (2016) The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Springer New York LLC, 46, 205–220.
- 43 Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., Sigafos, J., Lancioni, G. and Rispoli, M. (2010) Gluten-Free and Casein-Free Diets in the Treatment of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 328–339.

- 44 Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., Sigafoos, J., Lancioni, G. and Rispoli, M. (2011) Addendum to "Gluten-Free and Casein-Free Diets in Treatment of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review." *Research in Autism Spectrum Disorders*, Elsevier, 86–88.
- 45 Ferguson, B.J., Dovgan, K., Severns, D., Martin, S., Marler, S., Gross Margolis, K., Bauman, M.L., Veenstra-VanderWeele, J., Sohl, K. and Beversdorf, D.Q. (2019) Lack of Associations Between Dietary Intake and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, Frontiers Media SA, 10.
- 46 Pusponogoro, H.D., Ismael, S., Firmansyah, A., Sastroasmoro, S. and Vandenplas, Y. (2015) Gluten and Casein Supplementation Does Not Increase Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, Blackwell Publishing Ltd, 104, e500–e505.
- 47 Marshall, J., Hill, R.J., Ware, R.S., Ziviani, J. and Dodrill, P. (2016) Clinical Characteristics of 2 Groups of Children with Feeding Difficulties. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Lippincott Williams and Wilkins, 62, 161–168.

Anexo 1

Autor / Título	Amostra	Sintomas/Sinais/ Patologias Avaliados
B. McElhanon et al, 2014 [3]	15 estudos, publicados entre 2000 e 2010, envolvendo um total de 2215 crianças (desde o nascimento aos 18anos) com PEA	<p>Distúrbios GI em geral: OR 5,25; 95% IC 2,34-11,75; $p<0,001$</p> <p>Diarreia: OR 3,63; 95% IC 1.82–7.23; $p<0,001$</p> <p>Obstipação: OR 3.86; 95% IC, 2.23–6.71; $p<0,001$</p> <p>Dor abdominal: OR 2.45; 95% IC, 1.19–5.07; $p<0,016$</p>
Ibrahim et al. 2009 [4]	<p>121 crianças e adolescentes com PEA e 242 controlos</p> <p>Seguidos até idade média de 18,2 anos (casos) e 18,7 anos (controlos)</p>	<p>Diferenças significativas na incidência cumulativa por idade aos 20 anos para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstipação: 33,9% vs 17,6%; RR=1,97;95% IC 1,25-3,10; $p=0,003$ - Seletividade/problemas alimentares: 24,5% vs 16,1%; RR=1,95; 95% IC 1,18-3,24 <p>Sem diferenças significativas na incidência geral de sintomas GI (RR=1,21), diarreia (RR=1,34), RGE/ vômitos (RR=1,55), distensão abdominal /desconforto/ irritabilidade (RR=1.03)</p>
Valicenti-McDermott, 2006 [5]	<p>150 crianças e adolescentes divididos em 3 grupos: 50 com PEA; 50 com ND; 50 com AD</p> <p>Idades entre os 1 e 18 anos (idade média entre 7,5 e 7,9)</p> <p>(PEA vs ND vs AD)</p>	<p>Sintomas GI em geral: 70% vs 28% vs 42% ($p<0,001$ e $p=0,03$, <i>respetivamente</i>)</p> <p>Obstipação crónica: 44% vs 16% ($p=0,023$) vs 38% (p não significativo)</p> <p>Padrão anormal de fezes: 18% vs 4%, ($p=0,039$) vs 2% ($p=0,039$ e $p=0,021$, <i>respetivamente</i>)</p> <p>Vômitos frequentes: 18% vs 0% ($p=0,008$) vs 8% (p não significativo)</p> <p>Dor abdominal: 6% vs 6% vs 0% (pvalue não significativo)</p> <p>Dor abdominal associada a obstipação 6% vs 2% vs 6% (pvalue não significativo)</p> <p>DRGE: 8% vs 4% vs 8% (pvalue não significativo)</p>

		<p>Seletividade: 60% vs 22% vs 36% ($p=0,001$ e $p=0,023$, respectivamente)</p> <p>Alergias alimentares: 16% vs 12% vs 6% (pvalue não significativo)</p>
Bresnahan M. et al. 2015 [6]	<p>195 crianças com PEA; 4636 com AD; 40295 com ND.</p> <p>Seguidas até aos 36 meses.</p> <p>(PEA vs ND vs AD)</p>	<p>Entre os 6 e os 18 meses</p> <p>Sintomas GI em geral: 60,5% vs 52,4% vs 54,4 ($p=0,02$ e $p=0,09$, respectivamente)</p> <p>Obstipação: 20% vs 9,9% vs 11,9% ($p<0,001$ e $p<0,01$, respectivamente)</p> <p>Alergia/intolerância alimentares: 12,3% vs 6,9% vs 8,2% ($p<0,01$ e $p=0,04$)</p> <p>Diarreia: 49,2% vs 46,1 vs 46,8 ($p=0,38$ e $p=0,50$, respectivamente)</p> <p>Entre os 18 e os 36 meses</p> <p>Sintomas GI em geral: 37,9% vs 23,2% vs 26,5% ($p<0,001$)</p> <p>Diarreia: 11,3% vs 4,5% vs 5,5% ($p<0,001$ e $p<0,01$, respectivamente)</p> <p>Obstipação: 20,5% vs 15,4% vs 17,1% ($p<0,05$ e $p=0,22$, respectivamente)</p> <p>Alergia/intolerância alimentares: 12,8% vs 6,3% vs 7,9% ($p<0,001$ e $p=0,01$, respectivamente)</p>
V. Chaidez et al. 2013 [7]	<p>960 crianças divididas em 3 grupos: 499 crianças com PEA 324 com ND 137 com AD</p> <p>Idades compreendidas entre os 24 e 60 meses.</p> <p>(PEA vs ND vs AD)</p>	<p>Dor abdominal: 5,1% vs 1,6% vs 3,9 ($p=0,03$)</p> <p>Obstipação: 15,5% vs 3,5% vs 15,8% ($p<0,001$)</p> <p>Diarreia: 13% vs 1,6% vs 6,1% ($p<0,0001$)</p> <p>Disfagia: 4,2% vs 0,3% vs 4,6% ($p=0,0005$)</p> <p>Alergias alimentares: 23% vs 11,1% vs 13,5% ($p<0,0001$)</p> <p>Intolerâncias Alimentares: 31% vs 4,5% vs 11,1% ($p<0,0001$)</p> <p>Restrições alimentares: 37,4% vs 10,4% vs 21,6% ($p<0,0001$)</p> <p>Seletividade (<i>food dislikes</i>): 63,5% vs 34% vs 34,6% ($p<0,0001$)</p>

William G. Sharp et al, 2013 [8]	17 estudos, envolvendo 881 crianças. (30% destas forneceram dados sobre ingestão de micronutrientes)	<p>PEA vs ND: OR 5,49; 95% IC 3,77 – 7,98</p> <p>PEA vs irmãos: OR 5,89; 95% IC 2,73 – 12,71</p> <p>PEA vs AD: OR 3,36; 95% IC 1,69 – 6,67</p> <p>PEA vs todos os grupos: OR 5,11; 95% IC 3,74 – 6,97</p>
Wang et al. 2011 [9]	<p>589 crianças e adolescentes com PEA e 163 irmãos não afetados.</p> <p>Dos 1 aos 18anos, com uma média de idades de 8,3 e 8,9anos em cada grupo, respetivamente</p>	<p>Sintomas GI mais prevalentes nos indivíduos com PEA que nos controlos 42% vs 12%; $p < 0,001$, respetivamente</p> <p>Obstipação: 20% PEA vs 4% irmãos ($p < 0,001$)</p> <p>Diarreia crónica: 19% PEA vs 2% irmãos ($p < 0,001$)</p> <p>DRGE: 5% PEA vs 5% irmãos</p> <p>Outros, como dor abdominal crónica, apendicite, distensão abdominal persistente, síndrome de intestino irritável, etc: 10% vs 4%, $p = 0,005$</p>
Fulceri et al., 2015 [10]	<p>230 crianças divididas em 4 grupos:</p> <p>115 com PEA e 115 sem PEA</p>	<p>Maior prevalência de sintomas GI no grupo PEA do que no controlo (37,4% vs 14,8%)</p> <p>Itens com score2 - “frequentemente verdade”</p> <p>Obstipação: 15,7% vs 3,5% ($p = 0,003$)</p> <p>Diarreia: 2,6% vs 0,9% ($p = 0,662$)</p> <p>Recusa alimentar (“not eat”): 27% vs 10,4% ($p = 0,002$)</p> <p>Naúseas: 0,9% vs 0% ($p > 0,999$)</p> <p>Dor abdominal (<i>Painful bowel movements</i>): 4,3% vs 0,9% ($p = 0,213$)</p> <p>Epigastralgias (<i>Stomachaches</i>): 0,9% vs 0,9% ($p > 0,999$)</p> <p>Vómitos: 1,7% vs 0% ($p = 0,498$)</p>

		<p>Itens com score 1 ou 2 – “às vezes verdade” e “frequentemente verdade”</p> <p>Obstipação 33,9% vs 14,8% ($p=0,001$)</p> <p>Diarreia: 12,2% vs 5,2% ($p=0,110$)</p> <p>Recusa alimentar (“<i>not eat</i>”): 59,1% vs 36,5% ($p=0,001$)</p> <p>Dor abdominal (<i>Painful bowel movements</i>): 14,8% vs 3,5% ($p=0,005$)</p> <p>Epigastrias (<i>Stomachaches</i>): 5,2% vs 2,6% ($p=0,499$)</p> <p>Vômitos: 7% vs 1,7% ($p=0,102$)</p>
Gorrindo et al. 2012 [11]	<p>121 crianças e adolescentes divididos em 3 grupos:</p> <p>40 com PEA e distúrbios GI 45 com PEA apenas 36 com distúrbios GI apenas</p> <p>Idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos</p>	<p>Obstipação funcional: relatado em 44,7% e diagnosticado em 85% das crianças com PEA; 44,4% de diagnósticos no grupo com distúrbios GI apenas</p> <p>RGE foi o 2º diagnóstico mais comum (20%) no grupo PEA+ distúrbios GI</p> <p>Síndrome intestino irritável, aerofagia, incontinência fecal, síndrome de ruminação do adolescente, dispepsia funcional, síndrome dos vômitos cíclicos e distúrbios não funcionais foram também avaliados.</p>
Parracho et al., 2005 [13]	<p>58 crianças com PEA e 2 grupos de controlo: 12 irmãos sem PEA e 10 crianças outras crianças sem PEA</p>	<p>Distúrbios gastrointestinais 91,4% no grupo PEA vs 25% no grupo de irmãos e 0% no grupo das crianças saudáveis</p> <p>Grupo com PEA: Diarreia 75,6%; aerocolia 55,2%; dor abdominal 46,6%, obstipação 44,8% e alteração das fezes 43%</p>

Tabela 1 – Descrição dos resultados dos estudos analisados referentes à prevalência de sintomas/distúrbios gastrointestinais.

PEA – Perturbação do Espectro do autismo; ND – normal desenvolvimento; AD – outro atraso do desenvolvimento; GI – gastrointestinal; RGE – refluxo gastroesofágico; OR – *Odds ratio*; RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança.